

ISSCR



INTERNATIONAL SOCIETY FOR STEM CELL RESEARCH

幹細胞臨床試験:

医師と倫理・治験審査委員会のための
実践的アドバイス



Translation: Kyosuké Mano

Supervision: Jun Takahashi, MD, PhD

WWW.ISSCR.ORG

幹細胞や幹細胞が私たちの健康に影響を与える可能性についてはこちら。 www.closerlookatstemcells.org

著作権所有 国際幹細胞学会（ISSCR）2018 無断複写・複製・転載を禁ず

この実践的アドバイスは個人及び教育目的の使用のために出版されています。営利目的での使用は禁止です。ISSCRの書面による許可なくISSCR実践的アドバイスの一部を翻訳・複製することはできません。許可を得るにはISSCRあて書面で申請してください。

5215 Old Orchard Rd, Suite 270, Skokie, IL 60077, USA; email, isscr@isscr.org.

翻訳について

国際幹細胞学会（ISSCR）の出版物は非英語圏の人々の便宜のため英語以外の言語に翻訳されています。翻訳は原文の英語にできるだけ即していますが、多少のずれがあることもあります。翻訳されたものについては、英語の原文が参照できるようにしています。ホームページアドレス（URL）やアプリケーション・グラフィクス・PDFファイルなどの訳せない文字についてはそのままです。

ISSCRやいかなる機関の関係者・従業員といえども、翻訳された情報の正確性・信憑性・適時性を保証するものではなく、情報の正確性・信憑性・適時性を信頼したことにより損害が生じた場合その責めを負うものではありません。翻訳された情報に関しては利用者自身が判断ください。

概要

このガイドは、医師と倫理・治験審査委員会が幹細胞を用いた細胞治療の早期臨床試験の実施あるいは承認を考慮する際に、その判断の拠りどころとなるよう作成されたものです。対象疾患や使用する細胞の種類に関わらず、このガイドに記載されている基本的な質問を用いて、細胞製品や前臨床データ、臨床試験を評価することができます。つまり、これらの質問は、細胞治療の臨床試験のために整いつつある厳格な評価体系を支持する方策として役立ちます。

幹細胞治療は、機能不全に陥っている臓器や細胞ネットワークを修復、又は再構築し、それにより私たちの健康を回復し持続させる可能性を秘めています。橋渡し研究プロジェクトが進捗するにつれ、幹細胞を用いた細胞治療の臨床試験数は世界的に増加しています。国内外でガイドラインや基準が設定されているこの新たな治療分野において、それぞれの関係者には、これらの試験が適切にデザインされていることや前臨床の有力かつ合理的な根拠に基づいていることを保証し、また行われる可能性がある治療が安全かつ有効で患者のニーズを満たすものであることを保証するために、これらの試験を厳しく評価する責任があります。デザインの質が低い又は効果が見込めない臨床試験のリスク、さらに悪い場合には、安全でない介入試験は、患者に深刻な害を与え幹細胞研究分野全体の発展を台無しにする危険があります。

臨床試験は通常、国の規制当局や機関の倫理委員会・治験審査委員会によって審査されますが、その利害関係者には、試験の実施と結果に専門家として関与する医師も含まれています。試験を実施する医師は対象疾患に対する治療法の開発に貢献したいと考えており、患者の健康と安全にも関心があります。それぞれに異なった視点を持つこれら三つの組織は、臨床試験に関して全方面からのフィードバックを協力して提示することができるし、そうすべきであると考えます。製品や治療法の複雑さを考慮すれば、それは特に重要です。規制当局はそれぞれ独自のガイドラインを持っていることが多いのですが、医師や倫理・治験審査委員会は通常そういったガイドラインを持っていません。

臨床試験の主な関係者には多様な背景があることを踏まえ、この分野の現役医師によって構成された国際幹細胞学会 (ISSCR) 臨床応用委員会は、疾患や手法に関わらず、早期臨床試験に係るための一連の実践的な質問を作成しました。これらの基本的な質問は私たちが自分自身に問うものであり、患者の安全や起こりうる危険、試験成功の見通しを評価する医師やすべての利害関係者にとって重要なものです。

全質問の一覧ならびに問題のある臨床試験の徴候については、付随の表をご覧ください。また、このアドバイスを作成するにあたってのより詳細な見解については、質問一覧の後に研究背景として記載しました。

幹細胞臨床試験を評価するための実践的な質問

もし以下の質問のいずれかについて治験依頼者からの情報や文献で納得のいく回答が得られない場合、その臨床試験は承認されるべきではない、あるいは参加すべきではないと考えられます。

一般的な質問

その臨床試験はしかるべき規制当局によって審査及び承認され¹さらに／又は、倫理・治験審査委員会によって審査されましたか？ 審査したのはどの機関ですか？

審査されているのはどのような幹細胞治療ですか？ 治療の方法は問題の疾患や障害に適したものでしょうか？ そして、その疾患に対してこの細胞製品を用いる科学的根拠は何ですか？ 提示された作用機序はどのようなものですか？ また、その作用機序は科学的そして医学的な道理にかなっていますか？

その新しい治療法は、対象疾患に対する他の既存の治療法や標準治療と同等あるいはより良い効果が期待できますか？ この段階で臨床試験を行うに値しますか？

細胞製品に関する質問

幹細胞の原材料と最終産物、その分化過程について明確に定義されていますか？

この幹細胞製品は適切なガイドラインに沿って作製され、その最終産物の組成について明確に定義されていますか？ それらは誰によって行われていますか？

その幹細胞は遺伝子組換えが行われていますか？ そうであるなら、それによる安全性のリスクはありませんか？

この製品は細胞と他の何らかの物質（サイトカイン、足場素材、その他の機器など）を併せたものですか？ そうである場合、細胞以外の物質はヒトを対象として試験されていますか？ その結果はどのようなものですか？

その幹細胞の原材料は他人から得られたものですか？ 免疫拒絶反応が起こる可能性はありませんか？ 免疫抑制剤を投与する必要はありますか？ それによって起こりうる合併症はどのようなものですか？

前臨床データに関する質問

その細胞は培養中においてその細胞の性質を示していますか？ 例えば、その細胞の特徴的な機能（神経細胞の活動電位、心筋細胞の拍動、ベータ細胞によるインスリンの分泌など）を発揮していますか？ または、その細胞は前駆細胞として移植され体内で成熟するものですか？ その根拠は何ですか？

その細胞は動物疾患モデルに移植されたとき生存していましたか？ その場合、どれだけの細胞数がどのくらいの期間生存しましたか？ 移植後の生体内分布はどのようなものでしたか？ 細胞は注入された場所に留まりましたか、それとも他の場所へ移動しましたか？ その場合、どこへ移動し、細胞数はどの程度でしたか？ 他の場所で問題は生じましたか？

その細胞に関して毒性試験は行われていますか？ その細胞は動物モデルで安全性が確認されていますか？ 造腫瘍性については検討されていますか？

移植された細胞は評価が確定している動物疾患モデルにおいて機能障害を改善しましたか？ 治療効果のメカニズムはどのようなものですか？

その結果は複数の独立した研究所によって再現されていますか？ 再現実験は失敗していませんか？

その研究データは、信頼でき適切で査読のある学術誌に掲載されていますか？ また、国際学会で発表されていますか？ その場合、どこで発表されていますか？

前臨床試験の中期・長期安全性データは審査できる状況ですか？

この特定の細胞製品は過去に患者を対象として投与されたことがありますか？ その場合、試験の条件及び結果はどのようなものでしたか？ 安全性、有効性、そして毒性に関する予備的証拠はどのようなものでしたか？

¹これは「登録」とは異なります。clinicaltrials.govなどの国立データベースに登録することは試験の承認を保証するわけではありません。

幹細胞臨床試験

臨床試験に関する質問

誰がその臨床試験をデザインしましたか？ 治験責任者は誰ですか？ 出資者は誰ですか？ そのような方法で臨床試験に資金提供がされている理由は何ですか？

その企業をご存知ですか？ 科学諮問委員会には誰がいますか？ それらの人たちに、その疾患や根底にある生物学、又は治療に用いられる技術についての研究経験など適切な専門性はありますか？

細胞はどのように投与されますか？ 例えば、静脈を通じて又はカテーテルを通じて、もしくは手術によってですか？ このような投与方法は以前にも用いられていますか？ 合併症は起こりましたか？

なぜあなたが医師としてこの試験の主任研究員になるよう依頼されたのですか？

この試験は医療機関の倫理・治験審査委員会（IRB）や国の同等の機関によって承認されていますか？ 臨床試験を実施するにはIRB/倫理委員会からの承認が必要です。

この試験を行うにあたって、経済的、又はその他の利益相反が存在しますか？ この試験によって、医師や患者又はその家族が不適切に経済的利益を得る立場にいますか？

この試験の位置づけは明確ですか？（ファースト・イン・ヒューマン、投与量増加に伴う安全性調査など）

対象患者の適格/除外基準は適切ですか？

その疾患に関して試験のエンドポイントは確立されていますか？ 臨床結果、又はバイオマーカーや画像検査などの代理エンドポイントは存在しますか？

試験の対象となった場合、経過観察の期間は十分ですか（大部分の細胞治療試験では通常1年超）？ エンドポイントはその治療法にとって妥当なものですか？

安全性に関わる可能性のあるすべての問題が十分に検討されていますか？

副作用や合併症に対する対応策はどのようなものですか？

上記のことを承知している患者に対して、あなたは提示されている治療を実施する意思がありますか？ もしそれが無いのであれば、どのような懸念からでしょうか？ その懸念に対する回答は得られましたか？

問題のある幹細胞臨床試験の徴候

試験が規制当局の審査を受けていない

臨床試験は、新しい治療法が最高の科学的水準と安全基準を確実に満たすようにするために、厳しい規制当局と倫理・治験審査委員会による審査を受けなければなりません。

対象疾患の科学的背景がその治療法の根拠となる科学的データと矛盾する

科学的なデータが、その方法と細胞の種類を十分に裏付けることを確認しましょう。

その方法の有効性や安全性を裏付ける前臨床データが欠如している、又はデータに疑問が残る

すべての前臨床データは、予想される臨床結果を的確で正確かつ公正に評価できる方法で提示されなければなりません。

試験において実験的治療を受けるために患者が費用を負担しなければならない

『患者が費用を負担して参加する』試験は、その公明正大さを保証することに問題があります。通常、新規治療法を試しそれを監査するための費用は、治療法を開発している会社や財団、政府の資金またはこれらの組合せによって負担されます。

治験責任者や医師、科学者らの専門分野と対象疾患の科学的分野が一致しない

治験を実施する組織の責任者や医師らは、治療成績の評価と起こりうる合併症への対応の双方について、それらを十分に実行できなければならない。

研究背景

はじめに

幹細胞研究の発展は目覚ましく、現在治療不可能な多くの疾患も細胞治療によって救うことができるようになるかもしれません。これに相応して、橋渡し研究プロジェクトが進捗し臨床応用が近づくにつれ、幹細胞を用いた細胞治療の臨床試験数が増加しています。この臨床試験の過程は、新しい治療法の有効性と安全性を厳しく審査するのに不可欠です。しかしながら、臨床試験で試されるすべての実験的治療法が成功するわけではありません。これにはいくつかの理由がありますが、一部は前臨床データや試験がどのように実施されたかを考えれば予測できたはずのものであります (Perrin, S., 2014)。計画内容の質が低い治療、さらに悪い場合には、潜在的に危険が伴う治療による悪影響は、幹細胞分野全体の発展を妨げる危険性があるだけでなく、患者を深刻な危険にさらすリスクもあります。そのため、患者に対し効果が見込めない又は害をもたらす可能性がある治療法を実施する前に、あらゆる新規の臨床試験、特に初めてヒトに応用する幹細胞治療を行う試験などを綿密に評価することが不可欠です。

では誰が、幹細胞臨床試験が適正に評価されるようにすべきなのでしょう。利害関係者や、機関又は国の規制部門、機関の倫理・治験審査委員会と試験に携わる医師それぞれが、臨床試験を評価する上で重要かつ不可欠な役割を担っています。それぞれ独自の視点をもつこれらの組織によって、実験的治療法が優れた科学的及び医学的根拠に基づいており患者の要求を満たしていることが保証されなければなりません。監督があまり厳重でない場合、新技術がこれまでにない問題をもたらす場合、また、専門的技術や基準がまだ整っていない場合においては、この事前の評価がより一層重要になります。

幹細胞を用いた細胞治療の臨床試験は、薬物治療とは異なった特別な考慮を必要とします。しかし、試験の評価に関わるすべての人、特に医師や機関の研究倫理・治験審査委員会の委員が、臨床試験がもたらす利点の評価に精通しているとは限りません。そのため、重要な責務を負う個人や委員会が、治験依頼者から提供された情報に大きく依存することになりかねません。これらは価値のある情報かもしれませんが、しかし、試験の実施や審査に関わる者が独自に、治療法や提供された情報を評価し、それを患者に提供する利点について結論を導き出すことが必要不可欠です。

この審査過程に関する情報を提供するために、ISSCRは幹細胞治療を評価するための実践的な一連の質問を作成しました。この新しい治療分野で経験がある現役の臨床医師、科学者と専門家により作成されたこの文章は、2016年のISSCRによる[幹細胞研究・臨床応用に関するガイドライン](#) (ISSCR, 2016 およびそれに関連する以下の論考参照, Daley et al., 2016)の原則と推奨に基づいています。このガイドの目的は、臨床試験の審査や実施に関わる者が、自分たちに託された責務の詳細についてより正しく理解する手助けをすることです。臨床試験を完璧にするためのものでも、臨床試験を厳しく監視するためのものでもありません。

このガイドが目指していること

臨床試験は、新しい細胞療法の発展のための重要なステップであり、有効かつ信頼できる治療法を開発する鍵となります。そのため臨床試験は、世界中で極めて数多く行われている無認可で危険性をはらむ『治療法』とは対極にあります (Turner and Knoepfler, 2016; Kuriyan et al., 2017)。特に幹細胞治療に関する新しい分野においては、試験の質を評価することが難しい面があります。患者の安全への懸念は最も重要ですが、その治療法を用いることの科学的根拠 (London et al., 2010; Kimmelman and Federico, 2017) や現在の標準治療との比較でみられる潜在的優位性も大いに考慮すべきです。治験分担医師や治験責任医師には治験薬概要書が提供されますが、この膨大な量の文書から関連データを抜粋することは困難であり、すべての問題に対処できない可能性があります。

このガイドでは、対象疾患や治療法に関わらず、あらゆる早期臨床試験の承認や実施前に考慮すべき重要な質問に絞っています。このガイドの目的範囲を超える対象疾患や治療法固有の問題がある可能性を踏まえ、質問は前臨床データと臨床試験に焦点を当てています。このガイドの目的は、臨床試験を承認又は実施する前に、関係者や委員会が最重要項目を網羅したという自信を持つことができるよう、それぞれ独立した一連の質問を提供することです。

幹細胞製品と前臨床データに関する質問

細胞の原材料や細胞の投与方法も含め、その試験でどのような種類の幹細胞や最終製品が試されているのかを理解することが重要です。これにより、その細胞の起源が確実に明らかになるだけでなく、細胞によりもたらされる可能性がある危険を確実に定量化することにもなります (その細胞は増殖性の高い幹細胞に由来するものか、細胞の性質を変える可能性のある操作が行われたか、細胞は免疫拒絶を惹起しうるものか等)。加えて、これによりその細胞製品がどのような機序で作用すると考えられているかを理解することにも繋がります。例えば、細胞移植によって病態進行の過程で失われた細胞が置き換えられるのでしょうか (糖尿病における膵島細胞や心不全における心筋細胞など)、あるいは局所的に作用する放出因子を届けるために使われるのでしょうか (間葉系間質/幹細胞など)。細胞の作用機序が定義されていない、もしくは単純に『傍分泌 (paracrine)』としか示されていない試験は慎重に審査されるべきです。対象疾患の治療法に関する科学的根拠を理解することは、橋渡し研究の基礎となる前臨床試験を評価する上で極めて重要です。例えば、もし作用機序が細胞置換である場合、適切な動物モデルにおいてその機能を発揮できるだけの十分な細胞が十分な期間生着していましたか？その効果はすでに臨床で使用されている治療法と比べて同等又はより優れていますか？開発中の細胞治療にとって、現在の標準治療に対する優位性を示しうるものがまず満たすべき基準になります。

安全性は患者や規制当局にとって主に懸念されることですが、前臨床研究はその安全性の評価に無くてはならないものです。薬物や生物由来物質と違い、細胞は患者の体内で一生涯にわたって生着し続ける可能性があります。対象としている臓器から離れた部位への播種が起きるか否かの判断をするために、前臨床研究において細胞の生体内分布についての記録があることが重要です。造腫瘍性や局所的合併症 (心臓の不整脈、中枢神経系の発作や運動障害など) に関して判断するためには長期の経過観察が必要です。安全性に加え、細胞の既知の生物学的特性に基づいて、その治療の有効性が科学的に立証されることも必要です。すなわち、前臨床試験での有効性データの信頼性が問題です (Perrin, 2014)。もし臨床応用を支持する研究成果が査読のある学術雑誌に掲載され独立した研究室でも再現性が確認されれば、その新しい治療法が臨床応用の段階にあることを裏付けるより強固な証左となりえます。再現性に問題がある場合、その要因は明らかにされていますか？

複数の研究室がその細胞について研究している場合、その有効性に関して大まかな同意がなされていますか、あるいは分野内で未だに議論が交わされていますか？すべての新しい治療法に対して再現性を担保するための基準が確立できるとは限りませんが、もしそれがあれば臨床試験の成功はより確かなものとなります。

臨床試験そのものに関する質問

評価過程の次の段階は試験そのものについてです。この種の試験はこれまでにほとんど実施されておらず、評価が困難である可能性があります。中でも最も重要なことは、その試験がどのように審査され承認されたのかという事です。国の規制当局や機関の倫理委員会により適切な審査は行われましたか？加えて、臨床試験の計画内容を理解することは非常に重要です。その分野や治療法に精通した医師や研究者がその試験や計画に関わっていることが分かれば信頼性が増します。同様のことは、どこで試験が行われるのか（主任研究員が誰なのか等）、どこから出資されているのか、誰がデータの監査や試験の実行に携わるのか、についても当てはまります。治験責任医師に臨床試験との経済的利害関係、すなわち出資企業のオーナーやコンサルタントであるかどうかを尋ねることをお勧めします。これらの問題のみで試験が行われるかどうかは左右されるべきではありませんが、これらを知ることによって試験を実行し成功に結び付ける根拠となる専門性や経験についてより確信がもてるようになります。

臨床試験によってその内容は異なりますが、その試験が初めてヒトで行われるものなのかそれよりも後の段階なのかを知ることは重要です。もしそれが後期の試験の場合、それより前の段階の試験での安全性と有効性の結果はどのようなものでしたか？起こりうる合併症に対する対応策はありますか？無作為化、プラセボ対照群、二重盲検やプラセボ治療患者との掛け合わせ、十分な統計的検出力などの標準的な試験計画の要素は含まれていますか？細胞はどのように投与されますか？静脈注射によってですか、それともカテーテルを通してですか？あるいは、画像誘導を用いた手術操作による直接注入によってですか？もし細胞投与機器が使われるなら、その機器はヒトを対象として試験され、しかるべき規制当局の承認を受けていますか？

長期経過観察が含まれる場合、それについても評価しなければなりません。これは第Ⅰ相や第Ⅱ相などの段階に関わらず、幹細胞を用いた臨床試験における有効性や効能（又は合併症）のみならず安全性を評価する上でも必要不可欠です。移植された細胞は体内に永久的に生着することが考えられるため、その影響は試験期間よりもずっと長く持続する可能性があります。もし長期経過観察が試験開始段階で組み込まれていない場合、それがなぜなのか問わなければなりません。

この短いガイドが、幹細胞治療を臨床に導入するかについての難しい決断を迫られた方々にとって役に立つものであるなら幸いです。これはその治療法が診療に使われるべきかどうかを検討するための質問の完全なリストではなく、むしろこの分野でより多くの手引きを必要とする方々の補助となるように作成されたものです。

REFERENCES

Daley, G.Q., Hyun, I., Apperley, J.F., Barker, R.A., Benvenisty, N., Bredenoord, A.L., Breuer, C.K., Caulfield, T., Cedars, M.I., Frey-Vasconcells, J., Heslop, H.E., Jin, Y., Lee, R.T., McCabe, C., Munsie, M., Murry, C.E., Piantadosi, S., Rao, M., Rooke, H.M., Sipp, D., Studer, L., Sugarman, J., Takahashi, M., Zimmerman, M., Kimmelman, J. (2016) Setting Global Standards for Stem Cell Research and Clinical Translation: The 2016 ISSCR Guidelines, *Stem Cell Reports*, 6, 787.

International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2016). Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation (<http://www.isscr.org/guidelines2016>).

Kimmelman, J. and Federico, C. (2017). Consider Drug Efficacy Before First-in-Human Trials, *Nature*, 542, 25.

Kuriyan, A.E., Albin, T.A., Townsend, J.H., Rodriguez, M., Pandya, H., Leonard II, R.E., Parrott, M.B., Rosenfeld, P.J., Flynn, Jr., H.W., Goldberg, J.L. (2017). Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous “Stem Cells” for AMD. *NEJM*, 376, 1047.

London, A.J., Kimmelman, J., Emborg, M.E. (2010). Beyond Access vs. Protection in Trials of Innovative Therapies, *Science*, 328, 829.

Perrin, S. (2014). Make Mouse Studies Work, *Nature*, 507, 423.

Turner, L., Knoepfler, P. (2016). Selling Stem Cells in the USA: Assessing the Direct-to-Consumer Industry, *Cell Stem Cell*, 19, 154.

ISSCR CLINICAL TRANSLATION COMMITTEE

Roger Barker, PhD, MRCP (Chair), University of Cambridge

Melissa Carpenter, PhD, Carpenter Group Consulting

Catriona Jamieson, MD, PhD, University of California, San Diego

Stuart Forbes, PhD, FRCP, University of Edinburgh

Steven Goldman, MD, PhD, University of Rochester Medical Center and University of Copenhagen

Charles Murry, MD, PhD, University of Washington

Jun Takahashi, MD, PhD, Kyoto University

Gordon Weir, MD, Joslin Diabetes Center